

環状不飽和アルコールのクロム酸酸化速度と立体化学に関する研究

| | |
|-----|---|
| 著者 | 甲 国信 |
| 号 | 403 |
| 発行年 | 1973 |
| URL | http://hdl.handle.net/10097/23824 |

| | | | | | | | | | | | | |
|---------|--|-----------|---------|-----|----|----|-----|----|----|-----|----|----|
| 氏名・（本籍） | かぶと 甲 | くに 国 | のぶ 信 | | | | | | | | | |
| 学位の種類 | 理 | 学 | 博　士 | | | | | | | | | |
| 学位記番号 | 理 | 第　4　0　3　号 | | | | | | | | | | |
| 学位授与年月日 | 昭和 4 8 年 6 月 2 7 日 | | | | | | | | | | | |
| 学位授与の要件 | 学位規則第 5 条第 2 項該当 | | | | | | | | | | | |
| 最　終　学　歴 | 東北大学大学院理学研究科修士課程 化学第二専攻修了 | | | | | | | | | | | |
| 学位論文題目 | 環状不飽和アルコールのクロム酸酸化速度と 立体化学に関する研究 | | | | | | | | | | | |
| 論文審査委員 | (主査) 教　授　北原　喜男 <table> <tr> <td>教　授</td> <td>桜井</td> <td>英樹</td> </tr> <tr> <td>教　授</td> <td>向井</td> <td>利夫</td> </tr> <tr> <td>教　授</td> <td>井上</td> <td>尚人</td> </tr> </table> | | | 教　授 | 桜井 | 英樹 | 教　授 | 向井 | 利夫 | 教　授 | 井上 | 尚人 |
| 教　授 | 桜井 | 英樹 | | | | | | | | | | |
| 教　授 | 向井 | 利夫 | | | | | | | | | | |
| 教　授 | 井上 | 尚人 | | | | | | | | | | |

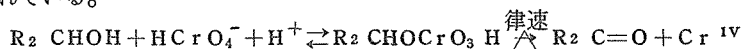
論　文　目　次

- 第一章 序　　論
- 第二章 置換クロマノールの合成
- 第三章 置換クロマノン，クロマノールの立体化学
- 第四章 置換クロマノールのクロム酸酸化速度
- 第五章 置換2-シクロヘキセン-1-オール of 立体化学
- 第六章 置換2-シクロヘキセン-1-オール of クロム酸酸化速度

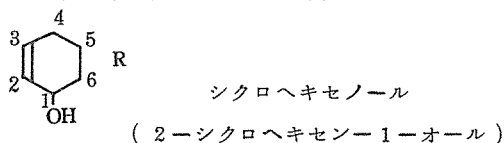
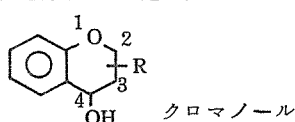
論 文 内 容 要 旨

第一章 序 論

クロム酸による二級アルコールの酸化は、Westheimer 等により、次に示す機構で反応が進むとされている。



このクロム酸酸化速度と立体化学の関係について、環状飽和アルコールについては多くの研究があり、一般に axial の水酸基が equatorial よりも速く酸化される、隣接するかさ高い置換基は反応を加速する等の事実が見出され、基底状態での立体圧縮が遷移状態で解放されるという考え方で説明されている。一方、環状不飽和アルコールについては殆ど検討が加えられておらず、酸化速度と立体化学の関係は明かにされているとは言えない。そこで、クロマノールおよびシクロヘキセノール類を基質として選び、これら化合物の酸化速度と立体化学の関係について検討を加えた。



第二章 置換クロマノールの合成

酸化速度を検討するための基質として適当な、ヘテロ環に種々の置換基を持つクロマノールのうち、既知の化合物は数少ないので、新たにこれらの合成法を検討し、図1～図3に示すルートで合成した。

(i) 2-アルキルクロマノール

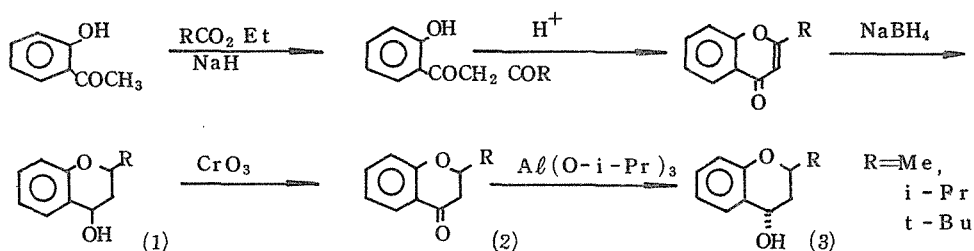


図 1

(ii) 3-アルキル置換体のうち Me 体は 2-置換体類似の方法で合成したが、t-Bu 体は次に示すルートで合成した。

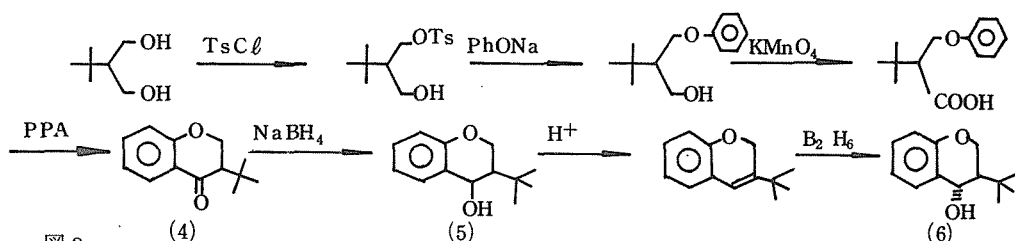


図 2

(iii) 2, 3-ジ置換体としては, *cis*-2-メチル-*trans*-3-フェニルクロマノールを合成した。

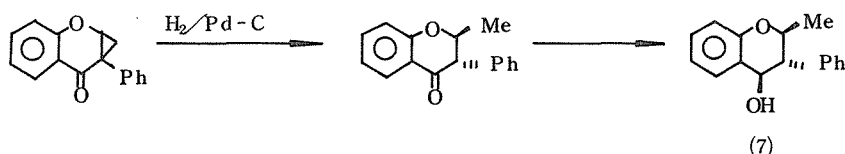


図 3

第三章 置換クロマノン、クロマノールの立体化学

クロム酸化速度との関連において, 出発物のクロマノールと, 生成物のクロマノンの立体化学, 特に立体配座について検討した。

(1) 置換クロマノンの立体化学

2-および3-置換クロマノンの立体配座をNMRで調べた。2-*t*-Buクロマノン(2, R = *t*-Bu)では, *t*-Bu基の優位配座は予想されるように $e q$ である。他の2-置換体(Me, Ph, *i*-Pr体)でも同様である。一方, 3-置換クロマノンのうち, Me, Ph体では置換基の優位配座は $e q'$ であるが, *t*-Bu体(4)では, *t*-Bu基が優位配座として $a x'$ を占めるという興味深い結果を見出した(図4)。このような異常性の原因としては, $e q'$ -*t*-Buとカルボニルの反撥と $a x'$ -*t*-Buに対して syn - $a x$ の水素が存在せず, 環酸素との小さな反撥しか存在していないことが考えられる。



図 4

(2) 置換クロマノールの立体化学

ここでは置換クロマノールの立体配座をNMRで検討した。2-置換体では, おおの図5に示した配座に固定されていることがわかった。

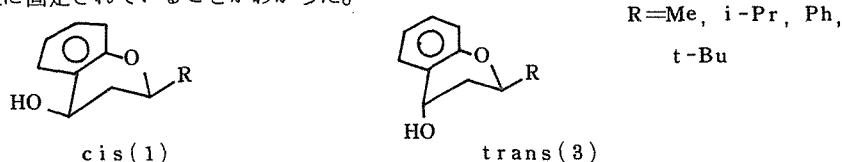


図 5

また骨格のクロマノール，テトラロールは水酸基が $a\ x'$ の配座を優位にとっていることが見出された（図 7）。シクロヘキサノールでは，水酸基が $e\ q$ の方が安定配座であるから，骨格のクロマノール，テトラロールに於ても $e\ q'$ が安定である様に思える。この予想との不一致の原因は，allylic strain の一種とみなせる $e\ q'-OH$ とベリ水素との反撥（ここでは $A^{(1,3)}$ strain と記述）によると考えられる。後にこの $A^{(1,3)}$ strain の大きさを評価する。

3-アルキルクロマノールでも興味深い結果が得られた。即ち *cis* 体は予想される様にアルキル置換基は $e\ q$ を占める（図 6）が，*trans* 体ではアルキル基は $a\ x$ を占めている。かさ高いがゆえに配座を固定する目的で使用される $t-Bu$ 基がここでも $a\ x$ 側を優位にとっている。この結果も $A^{(1,3)}$ strain， $t-Bu-OH$ の *gauche* 相互作用を考慮することで説明できる。他に種々のイソフラバン-4-オール（3-フェニルクロマノール）類の配座を調べた結果も上記のアルキル体と同様である。



図 6

(3) 上述の如く， $A^{(1,3)}$ strain がクロマノール系の配座に重要な役割を果たしていることがわかったので，次にこの strain の大きさを求めることを試みた。2-メチルクロマノール（1, 3 $R=Me$ ）の Oppenauer-Meerwein-Ponndorf 平衡，NMR の結合定数，あるいは反応速度（クロム酸化速度）から求めたクロマノールの配座平衡の $-\Delta G^0$ は約 0.9 Kcal/mole で水酸基が $a\ x'$ 側が安定である。 $a\ x'-OH$ と $a\ x-H$ の反撥（ $\sim 0.4\text{ Kcal/mole}$ ）を考慮して $A^{(1,3)}$ strain は $\sim 1.3\text{ Kcal/mole}$ と評価された（図 7）。

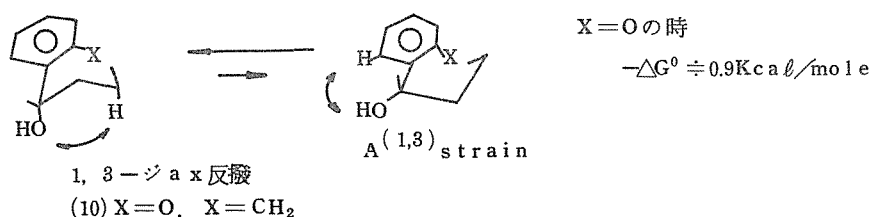


図 7

第四章 置換クロマノールのクロム酸化速度

ここでは第三章の立体化学の検討結果に基づいて，置換クロマノールのクロム酸化における構造と反応性の関係について，ElieI らの環状飽和アルコールでの検討結果と対比させながら考察する。

尚，クロマノール類の速度定数は表 1 にまとめた。

(i) 2-置換クロマノール……… *cis* - 2-置換クロマノール(1)は測定したクロマノール中最大の速度を示し， $e\ q'-OH$ が $a\ x'$ よりも速く酸化されている。また反応するシクロヘキサノ

ールと異なり, *cis*, *trans*それぞれの系列において, 置換基の立体的な大きさの変化 ($R:Me \rightarrow t-Bu$) は殆ど速度に影響を与えない。これらの結果は配座平衡, 立体電子効果, $A^{(1,3)}$ strainも含めた立体圧縮からの解放を併せ考慮することで説明できることがわかった。また, *cis*-2-置換体における立体圧縮からの解放および立体電子効果の二つの加速因子の寄与について考察した。従来, 不飽和アルコールのクロム酸酸化では立体電子効果のみが考慮されていたが, それに加えて新しく $A^{(1,3)}$ strain からの解放による加速因子を考えなければならないことを, エピマー間の基底状態のエネルギー差と速度比から考察した。

(ii) 3-置換クロマノール……………いずれの置換基 (Me , Ph , $t-Bu$) でも *cis* 体(8)が *trans* 体(9)よりも速く酸化されるが, これは $R \sim OH$ の *gauche* 相互作用の有無で説明できる。次に *cis* 体, *trans* 体のいずれにおいても, かさ高い置換基は反応を減速することを見出した。これはシクロヘキサノール類 (飽和系) におけるのと全く逆の傾向であり, 立体圧縮からの解放では説明できない。*cis*-3- $t-Bu$ 体は誘導期を持ち, kH/kD が他に比べて低下する。その他, 他の化合物群との比較から, このものについては酸化の前段階であるクロム酸エステルの生成が, $t-Bu$ 基とベリ水素の立体障害により減速され, ある程度律速に関与して全反応速度を小さくしたためであろうと結論した。

(iii) 2-メチル-3-フェニルクロマノール ($2/3tr$, $3/4tr$)(7)は測定したクロマノール群中で立体電子効果, $A^{(1,3)}$ strain からの解放, フェニル基と水酸基の *gauche*相互作用の三点から最大の速度を持つと予想された。しかし, このものは *cis*-2- Me 体 (1, $R=Me$) に比べ, 遅いばかりでなく, 立体電子効果の効きにくいと考えられる $\alpha \alpha'$ の水酸基を持つ *cis*-3- Ph クロマノールよりも遅い (図8)。この予想外の結果も $e q$ の Ph とベリ水素に囲まれた OH のエステル化の際の立体障害によると考えられる。

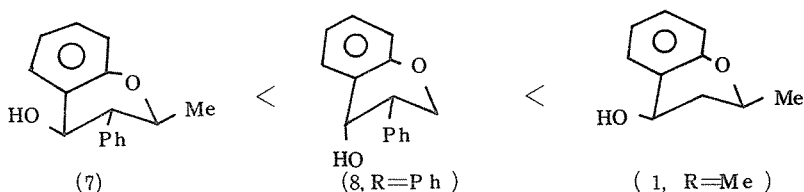


図 8

以上述べた様に, クロマノール類のクロム酸酸化速度は, 飽和アルコールの結果から予想されるのとは異った興味ある挙動を示すが, 水酸基の優位配座, $A^{(1,3)}$ strain も含めた立体圧縮からの解放, 立体電子効果およびクロム酸エステル生成段階の律速への関与等の諸点を考慮することにより合理的に理解できることを明らかにした。

第五章 置換 2-シクロヘキセン-1-オールの立体化学

クロマノールでの酸化速度の解釈が他の不飽和アルコールでも成立するかどうかを確める目的と, より基本的な環状不飽和アルコール, 置換シクロヘキサノールでの検討は, シクロヘキサノールとの対比において, 不飽和アルコールのクロム酸酸化速度と立体化学の関係をより明確な形で与える

ものと考えて、9種のシクロヘキセノールを合成し、クロマノールで行なったと同様に、まず、立体化学をNMRで検討した。二重共鳴、三重共鳴を行なっても、すべてについて結合定数を求めることができなかったが、既に知られているシクロヘキセン環上でのコンホメーションエネルギーを考慮して、その優位配座を次に示すように決定（または推定）した（図9）。

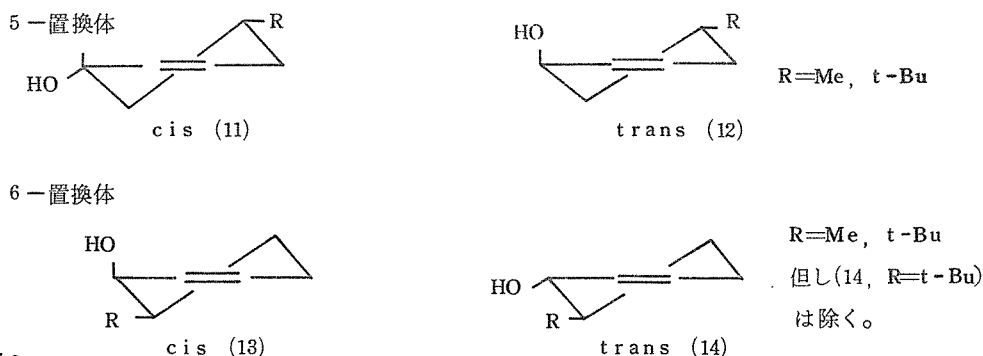


図9

次に従来報告されているアリル位のOHのコンホメーションエネルギーに疑問を持ち、クロム酸酸化速度からシクロヘキセノールの配座平衡を見積ったところ $-\Delta G^0 \div 0$ という結果が得られた。またOH~Hの1, 3-ジax反撥を考慮してシクロヘキセノールにおける $A^{(1,2)}_{strain}$ を $\sim 0.4 \text{ Kcal/mole}$ と評価した（図10）。

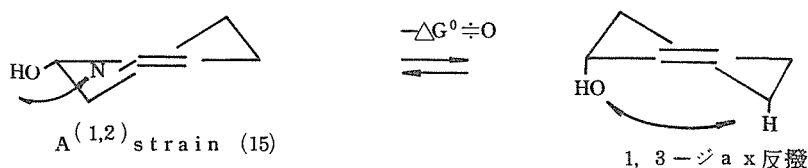


図10

第六章 置換2-シクロヘキセン-1-オールのクロム酸酸化速度

9種のシクロヘキセノールをクロマノールと同一の条件で測定し、次の結果が得られた（表2参照）。

- (i) cis-5-置換体(11)はtrans体(12)よりも約2~3倍速く酸化される。
- (ii) trans-5-置換体(12)では、Me体がt-Bu体よりも速く酸化される。
- (iii) cis-6-置換体(13)はtrans体(14)よりも速く酸化される。

以上の実験結果は第四章と同様の考察から理解できる。注目すべき結果は、対応するcis-3-t-Buクロマノール（8, R=t-Bu）とcis-3-Meクロマノール（8, R=Me）の関係とは逆に、cis-6-Me体（13, R=Me）よりもcis-6-t-Bu体（13, R=

t-Bu) が速く酸化されることである。対応する cis-3-t-Bu クロマノールに比べ, OH のうける立体障害がベンゼン環がないために緩和されていることを考慮すれば, クロム酸エステル生成速度の減少があまりなく, むしろ酸化段階での t-Bu~OH の gauche 相互作用からの解放が強く効いたことが原因と考えられる。すなわち, この結果は第四章における cis-3-t-Bu クロマノールでの議論を支持するものと考えられる。

以上, クロマノール類, シクロヘキセノール類のクロム酸酸化速度を検討し, 飽和アルコールとは異った興味ある挙動を示すことを見出した。これらの結果は, 従来飽和系で成功を収めてきた “立体圧縮からの解放による加速” のみでは説明できず, 優位配座の考察, allylic strain も含めた立体圧縮からの解放, 立体電子効果の寄与, それにエステル生成段階の律速への関与等を考慮することにより, はじめて合理的に理解できることを明らかにした。

表 1. 置換クロマノールのクロム酸酸化速度

| 化合物 | $k^*(cis) \times 10^2$ | kH/kD | $k^*(trans) \times 10^2$ | k _{cis} /k _{tr} |
|----------------------------|------------------------|-------------|--------------------------|-----------------------------------|
| 2-Me | 115 ± 2 | 5.25 ± 0.14 | 11.4 ± 0.4 | 10.1 |
| 2-i-Pr | 130 ± 1 | | 14.1 ± 0.3 | 8.96 |
| 2-Ph | 95.7 ± 0.5 | 5.35 ± 0.03 | 22.7 ± 0.3 | 4.22 |
| 2-t-Bu | 132 ± 5 | | 10.3 ± 0.3 | 12.8 |
| 3-Me | 59.8 ± 0.7 | 4.98 ± 0.14 | 18.0 ± 0.1 | 3.32 |
| 3-Ph | 43.4 ± 0.4 | 5.31 ± 0.10 | 13.0 ± 0.1 | 3.34 |
| 3-t-Bu | 17.2 ± 0.3 | 4.11 ± 0.16 | 4.73 ± 0.14 | 3.64 |
| 2-Me-3-Ph (2/3 tr, 3/4 tr) | | 25.1 ± 0.1 | | |
| クロマノール | | 28.9 ± 0.5 | kH/kD 5.30 ± 0.16 | |

* $l \cdot mol^{-1} \cdot sec^{-1}$ 85.5% AcOH 中 25 ± 0.1 °C で測定

2 ~ 4 回の平均

表 2. 置換シクロヘセノールのクロム酸酸化速度

| 化合物 | $k^*(cis) \times 10^2$ | kH/kD | $k^*(trans) \times 10^2$ | k_{cis}/k_{tr} |
|-----------|------------------------|-----------------|--------------------------|------------------|
| 5-Me | 132 ± 0 | 4.27 ± 0.01 | 55.1 ± 0.0 | 2.37 |
| 5-t-Bu | 128 ± 1 | | 46.1 ± 0.4 | 2.78 |
| 6-Me | 123 ± 0 | | 97.2 ± 0.2 | 1.26 |
| 6-t-Bu | 174 ± 0 | | 73.7 ± 0.3 | 2.36 |
| シクロヘキセノール | 85.9 ± 0.2 | kH/kD | 3.83 ± 0.01 | |
| シクロヘキサノール | 2.16 ± 0.01 | | | |

* $l \cdot mol \cdot l^{-1} \cdot sec^{-1}$ 8.5.5% AcOH中 $25 \pm 0.1^\circ C$ で測定

2 ~ 3 回の平均

論文審査の結果の要旨

飽和環状第2アルコール類のクロム酸酸化速度と基質の構造についての立体化学的研究については、従来詳細な検討がなされているが、対応する不飽和アルコール類については散発的な研究がみられるのみで系統的な研究はない。本研究は基質として置換4-クロマノール類、2-シクロヘキセン-1-オール類をえらび、不飽和アルコール類におけるクロム酸酸化反応の速度支配因子について、立体化学の見地から検討と考察を行なったものである。全六章からなる。

第一章は緒言で、この問題についての従来の経緯と本研究の意義について述べている。

第二章では基質のクロマノール類の立体異性体の合成について述べている。

第三章では、第二章で合成した化合物について、そのクロム酸酸化速度を理解する重要な鍵となるべき、基質の立体化学、とくに優位立体配座をNMRスペクトル、異性化平衡のデータなどをもとにして決定した。この間、トランス-3-置換体では、従来の予想と異なり、一般にジアキシャル配座が優位で、このことはt-ブチル基のように、立体的に極めてかさ高い置換基の場合においても同様にみとめられるという興味深い事実を見出し、その優位配座の特異性を置換基の配座エネルギー、 $A^{(1,3)}$ strainなどの因子を考慮することにより合理的に説明しうることが示している。又、従来これらの系について知られていなかった $A^{(1,3)}$ strainについてもその値を決定した。

第四章では、前章の立体化学的考察をもとに、クロム酸酸化速度と基質の構造との関係について解明をこころみ、不飽和系における加速因子として、従来指摘されている置換の立体圧縮からの解放効果、立体電子効果に加えて、 $A^{(1,3)}$ strainからの解放効果も速度支配因子として重要な役割を果たしているという重要な知見をえている。又、これらの加速因子と基質の優位配座をあわせて考えることにより、酸化速度と基質の構造変化との関係を合理的に説明しうることが初めて明らかになった。又、従来、単純に立体電子効果とみなされていた因子は、 $A^{(1,3)}$ strainからの解放効果と立体電子効果の2つに分けて考えられねばならぬことを見出し、両効果の寄与の割合についても検討を行なっている。

第五章では、不飽和系として最も基本的な化合物である置換シクロヘキセノール類異性体の合成と優位配座について検討を行ない、またシクロヘキセノールにおける $A^{(1,3)}$ strainの大きさを決定した。

第六章ではシクロヘキセノール類のクロム酸酸化速度が、クロマノール類におけると同様の考え方で説明しうることを見出し、本研究でえられた速度支配因子についての考察の妥当性を示している。

以上、甲国信提出の論文は、環状不飽和アルコール類のクロム酸酸化における最初の系統的研究で、基質の立体化学、クロム酸酸化反応における速度支配因子などについて多くの重要な知見を得、この分野に大きな貢献をしている。

よって、甲国信提出の論文は理学博士として合格と認める。